

ERN GENTURIS Résumé grand public:

Recommandations pour l'identification des patients devant être testés dans le cadre d'une suspicion clinique de syndrome de prédisposition héréditaire au cancer lié à *TP53* et par conséquent leur surveillance clinique

INTRODUCTION

Le gène *TP53* est sujet aux variations génétiques, souvent appelés mutations ou variants. Si le variant est présent dans toutes les cellules de l'organisme, alors il s'agit d'un variant constitutionnel. Un variant somatique, en revanche, est seulement présent dans le tissu tumoral. Certains variants constitutionnels de *TP53* peuvent conférer un risque élevé de développer différents cancers, notamment à l'âge pédiatrique. Historiquement, l'agrégation de ces cancers est connu sous l'entité de syndrome de Li-Fraumeni, mais au vu de la variété des altérations *TP53* pouvant être responsable de cancers, ces recommandations utilisent le terme « syndrome de prédisposition héréditaire au cancer lié à *TP53* ». Tous les variants de *TP53* ne sont pas pathogènes, les variants augmentant le risque tumoral sont appelés « variants constitutionnels causaux de *TP53* ». Les indications d'analyses génétiques sont construites sur des recommandations internationales, appelées « critères de Chompret ». Le diagnostic de « syndrome de prédisposition héréditaire au cancer lié à *TP53* » est réalisé principalement par les oncogénéticiens, les oncologues de l'adulte ou bien par les oncopédiatres. Ce syndrome est difficile à reconnaître par les cliniciens, devant la multiplicité des présentations cliniques ainsi que la grande variabilité de l'âge de présentation entre les familles et au sein d'une même famille. Les « variants constitutionnels causaux de *TP53* » peuvent être détectés chez des patients atteints de cancer, avec ou sans histoire familiale associée.

Les patients porteurs de « variants constitutionnels causaux de *TP53* » ont un risque augmenté de développer des cancers primitifs multiples durant leur vie. Lors de l'apparition de la première tumeur, le traitement par radiothérapie ainsi que certaines chimiothérapies peuvent accroître davantage le risque de survenue d'un autre cancer.

L'analyse génétique constitutionnelle doit ainsi être réalisée avant l'initiation du traitement. Si un variant causal de *TP53* est identifié, la priorité est de mettre en place un traitement chirurgical préférentiel ou ablatif, en évitant la radiothérapie autant que possible et en utilisant exclusivement des chimiothérapies non génotoxiques.

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

OBJECTIFS DE CES RECOMMANDATIONS

Les recommandations liées au syndrome de prédisposition héréditaire au cancer lié à *TP53* ont été écrites pour aider les professionnels de santé à diagnostiquer puis surveiller leurs patients indemnes et atteints avec l'approche la plus actualisée possible. Les recommandations sont basées sur les preuves scientifiques les plus fortes ainsi que les consensus d'experts spécialisés. Ces recommandations ont pour but d'organiser la surveillance et le suivi, cependant le clinicien, peut, après discussion avec le patient, ajuster la surveillance selon les besoins du patient.

PORTEE ET FINALITES DE CES RECOMMANDATIONS

La portée des recommandations est l'identification d'une indication d'analyse génétique constitutionnelle du gène *TP53* pour un patient et ses apparentés au premier degré, puis la mise en place de la surveillance des patients porteurs d'un variant constitutionnel causal.

RESUME DES RECOMMANDATIONS : PROTOCOLE DE SURVEILLANCE DES PATIENTS PORTEURS D'UN VARIANT CONSTITUTIONNEL CAUSAL DE *TP53*

Examen	Fréquence	Âge de début	Âge de fin	Condition	Niveau de preuve scientifique
Examen clinique, chez l'enfant, avec une attention particulière en regard des signes de virilisation ou de puberté précoce et mesure de la tension artérielle, et, chez les patients traités par radiothérapie à l'apparition d'un carcinome basocellulaire dans le champ d'irradiation	Tous les 6 mois	Dès la naissance	17 ans		Modéré
	Tous les ans	A partir de 18 ans			Modéré

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

IRM corps entier sans injection de gadolinium	Tous les ans	Dès la naissance		Variant <i>TP53</i> à haut risque de cancer** ou patient préalablement traité par chimiothérapie ou radiothérapie	Modéré
		18 ans			Fort
IRM mammaire	Tous les ans	20 ans	65 ans		Fort
IRM cérébrale***	Tous les ans	Dès la naissance	18 ans	Variant <i>TP53</i> à haut risque de cancer	Modéré
		18 ans	50 ans		Modéré
Echographie abdominale	Tous les 6 mois	A la naissance	18 ans	-	Fort
Stéroïdes urinaires	Tous les 6 mois	A la naissance	18 ans	Lorsque l'échographie abdominale ne permet pas une image satisfaisante de la glande surrénale	Faible
Coloscopie***	Tous les 5 ans	18 ans	-	Exclusivement si le porteur a reçu de la radiothérapie pour le traitement d'un précédent cancer ou s'il existe une histoire familiale de tumeurs colorectales laissant	Faible

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

				suspecter un risque génétique augmenté	
--	--	--	--	---	--

*Cette recommandation est basée sur des publications d'articles scientifiques ainsi que des consensus d'expert.

**Un variant causal de *TP53* doit être considéré à « haut risque » si le cas index a développé un cancer à l'âge pédiatrique ; ou s'il existe un antécédent familial de cancer pédiatrique ; ou si ce variant a déjà été détecté dans une autre famille où des cas de cancers pédiatriques sont connus ; ou si le variant correspond à un variant à effet dominant négatif.

***La première IRM doit être réalisée avec injection intraveineuse de Gadolinium ; pour les enfants, l'IRM cérébrale doit être réalisée en alternance avec l'IRM corps entier, permettant ainsi l'obtention d'une imagerie cérébrale tous les 6 mois.

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS

Recommandations pour les patients atteints de cancer

Tous les patients remplissant les critères de Chompret doivent bénéficier d'une analyse génétique constitutionnelle de *TP53*.

Les enfants ainsi que les adolescents doivent systématiquement bénéficier d'une analyse génétique constitutionnelle de *TP53*, s'ils présentent : une leucémie aigue hypodiploïde ; ou bien un médulloblastome dont la voie sonic hedgehog a été testée (et négative) ; ou un ostéosarcome de la mandibule.

Les patients ayant développé une seconde tumeur primitive du spectre *TP53* dans le champ d'irradiation, doivent être testés à la recherche d'une variation constitutionnelle de *TP53*.

A. Les patientes ayant plus de 46 ans présentant un cancer du sein sans histoire personnelle ou familiale évocatrice des critères de Chompret ne doivent pas être testés.

B. La prise en charge des patientes présentant un cancer du sein isolé et ne répondant pas aux critères de Chompret, mais porteurs d'un variant causal de *TP53*, doit être discutée en réunion de concertation multidisciplinaire.

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

Les enfants atteints de cancer et originaires de familles issues du sud et du sud-est du Brésil doivent être testés pour la mutation brésilienne fondatrice p.R337H de *TP53*.

Recommandations de dépistage pré symptomatique concernant les patients indemnes

Les apparentés adultes au premier degré d'un patient porteur d'un variant causal de *TP53* doivent systématiquement bénéficier d'une analyse ciblée sur ce variant.

Pour les enfants, le test des apparentés au premier degré doit être systématiquement proposé si la mise à jour des connaissances montre que le variant identifié du gène *TP53* est lié à une augmentation du risque tumoral dans l'enfance :

le cas index a développé un cancer dans l'enfance ; ou

il existe des antécédents familiaux de cancer pédiatrique ; ou

le variant a été rapporté dans une autre famille où des cas de cancers pédiatriques sont connus ; ou

le variant à effet dominant négatif.

Pour les enfants, le test des apparentés au premier degré ne doit pas être systématiquement proposé si la mise à jour des connaissances montre que le variant identifié du gène *TP53* est lié à un risque tumoral faible et ne confère pas une augmentation du risque tumoral dans l'enfance :

le cas index n'a pas développé un cancer dans l'enfance ; et

il n'existe pas d'antécédents familiaux de cancer pédiatrique ; et

le variant n'a pas été rapporté dans une autre famille où des cas de cancers pédiatriques sont connus ; et

le variant n'est pas connu comme dominant négatif.

Le diagnostic pré symptomatique dans l'enfance des apparentés au premier degré doit être discuté avec les parents s'il existe des occurrences de cancers de l'adulte jeune (avant 31 ans) au sein de la famille, ou si les bases de données ne permettent pas de mettre en évidence un risque de cancer pédiatrique.

Avant la réalisation de l'analyse génétique *TP53* chez un enfant, il est indispensable de discuter les limitations et le poids de la surveillance pédiatrique.

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"

SUPPORT PSYCHOLOGIQUE

Les variants causaux de *TP53* sont responsables d'un risque accru de cancer chez l'enfant et le jeune adolescent ; les programmes de suivi et de prévention ont ainsi un fort retentissement sur le patient et sa famille. Le diagnostic dans une famille s'accompagne d'une prise de conscience de la possibilité de survenue d'un cancer, de l'expérience de la maladie, et de l'anticipation de la réduction de l'espérance de vie. Ces familles, endeuillées, sont éprouvées par la perte d'une être cher, de membres atteints à la même période, provoquant ainsi un retentissement émotionnel fort. Les professionnel de santé prenant en charge ces familles sont encouragés à leur proposer une intégration dans des groupes de patients, que ce soit en présentiel ou en visioconférence, afin qu'ils puissent s'assurer d'un soutien mutuel.

Clause de non responsabilité : le contenu de ce résumé est basé sur les "GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE *TP53*-RELATED CANCER SYNDROMES: Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing *TP53* variants and for their subsequent clinical management Final version (25.11.2019)"